

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-109265

(43) 公開日 平成7年(1995)4月25日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 307/81				
A 6 1 K 31/34	AAE	9454-4C		
	AAK	9454-4C		
	ABU	9454-4C		
	ACP	9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 50 頁)

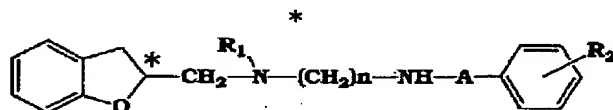
(21) 出願番号	特願平5-296636	(71) 出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22) 出願日	平成5年(1993)11月26日	(72) 発明者	小上 裕二 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭化成工業株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平5-3067	(72) 発明者	望月 大介 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭化成工業株式会社内
(32) 優先日	平5(1993)1月12日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
(31) 優先権主張番号	特願平5-202365		
(32) 優先日	平5(1993)8月16日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体

(57) 【要約】

【構成】 式(1)

* 【化1】



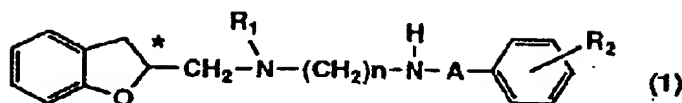
(1)

(式中、R₁ は水素原子または低級アルキル基を；n は2から6までの整数を；AはCOまたはSO₂を；R₂ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基もしくはシアノ基を；*は不斉炭素をそれぞれ示す。) で表される2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩、その製造法及びその用途。

【効果】 本発明の2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩は、セロトニン1A受容体に対し高い親和性を示し、抗不安剤、抗うつ剤、摂食障害改善剤、血圧降下剤、制吐剤(抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤、薬物誘発嘔吐抑制剤などを含む)などのセロトニン神経系関連疾患治療剤として有用である。

【特許請求の範囲】

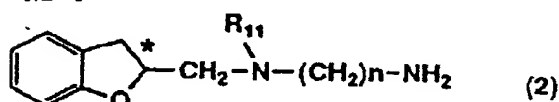
【請求項1】 式(1)



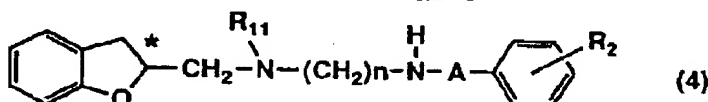
(式中、R₁ は水素原子または低級アルキル基を；nは2から6までの整数を；AはCOまたはSO₂を；R₂は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基もしくはシアノ基を；*は不斉炭素をそれぞれ示す。) で表される2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩。

【請求項2】 式(2)

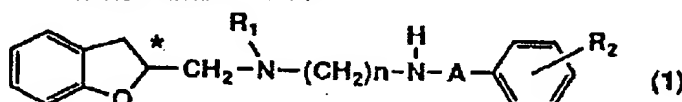
【化2】



※



(式中、R₁₁、R₂、A、*及びnは前記と同じ意味を示す。) で表される化合物を生成し、R₁₁がアミノ基の保護基である場合には、その保護基を脱離して、式★

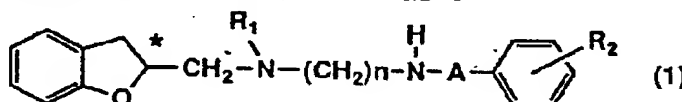


(式中R₁、R₂、A、*及びnは前記と同じ意味を示す。) で表される2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩となすことを特徴とする2, 3-ジヒドロ

☆ベンゾフラン誘導体またはその塩の製造方法。

【請求項3】 式(1)

【化6】



(式中、R₁ は水素原子または低級アルキル基を；nは2から6までの整数を；AはCOまたはSO₂を；R₂は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基もしくはシアノ基を；*は不斉炭素をそれぞれ示す。) で表される2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩を有効成分とするセロトニン神経系関連疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規な2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩、それらの製法ならびにそれらを含む医薬品組成物に関する。

50

* 【化1】

*

※ (式中、*は不斉炭素を；nは2から6までの整数を；R₁₁はアミノ基の保護基または低級アルキル基をそれぞれ示す。) で表される化合物と、式(3)

10 【化3】



(式中、R₂ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基もしくはシアノ基を；AはCOまたはSO₂を；Xは脱離基をそれぞれ示す。) で表される化合物を反応せしめ、式(4)

【化4】

★ (1)

【化5】

【0002】

【従来の技術】 最近数年の間に、神経伝達物質セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT))が、食欲、記憶、体温調節、睡眠、性的行動、不安、うつ、ストレスなどの生理現象と関連していることが解かってきた(グレノン(Glennon, R. A., J. Med. Chem., 30, 1(1987)))。

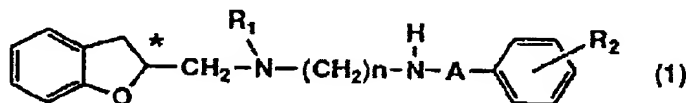
【0003】 セロトニンが作用するレセプターのうち5-HT_{1A}レセプターに作用する化合物が、抗不安剤、抗うつ剤、摂食障害改善剤、血圧降下剤、制吐剤(抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤、薬物誘発嘔吐抑制剤等を含む)などとして有用なことが知られており、これらの化合物について既に多くの報告がなされている(日

本臨床、47巻、1989年増刊号、第1241-1248頁; J. P. Feighnev, W. F. Boyer, Psychopathology, 22, 21 (1989); P. R. Saxena, C. M. Villalón, Tips, 11, 95 (1990), N. Matsuki et al., Jpa. J. Pharmacol, Suppl., 58, 313 (1992) 等)。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかし、より優れた上記の薬理作用を有する化合物を広く検索、見出し、これを提供することが望まれていた。

*



【0008】(式中、R1は水素原子または低級アルキル基を; nは2から6までの整数を; AはCOまたはSO2を; R2は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基もしくはシアノ基を; *は不斉炭素をそれぞれ示す。)で表される2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩、およびその製造方法を提供するものである。

【0009】また、本発明の他の目的は、前記の式(1)で表される2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩を有効成分とするセロトニン神経系関連疾患治療剤を提供するものである。本発明において低級アルキル基とは、C1からC4までの枝分かれのあってもよいアルキル基を示し、具体的には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、第二ブチル、第三ブチル等の基を表す。

【0010】また、本発明において低級アルコキシ基とは、C1からC4までの枝分かれのあってもよいアルコキシ基を示し、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、第二ブトキシ、第三ブトキシ等の基を表す。ハロゲン原子とは、弗素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子等が挙げられる。

【0011】ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基とは、前述の低級アルキル基、および低級アルキル基の一部または全部の水素原子がハロゲン原子により置換されている基を意味し、ハロゲン原子が複数存在する場合には、同一または互いに相違したハロゲン原子であってもよく、またその位置も特に限定されない。具体的には、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、メチル基、エチル基、第三ブチル基等が挙げられる。

【0012】本発明の2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩は、以下の反応経路により調製でき

*【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記した課題を解決するために鋭意研究し、種々の化合物を合成し、それらの薬理作用について検討したところ、新規化合物である本発明の2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体が、セロトニンが作用する5-HT1Aレセプターに対する高い親和性および優れた薬理作用を有することを見出して本発明を完成させるに至った。

【0006】すなわち本発明は、式(1)

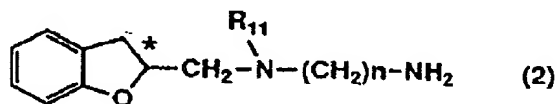
【0007】

【化7】

る。すなわち、式(2)

【0013】

【化8】



【0014】(式中、*、nは前記と同様の意味を示し、R11はアミノ基の保護基または低級アルキル基を示す。)で表される化合物と、式(3)

【0015】

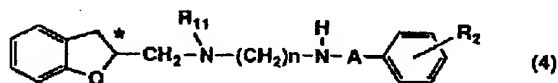
【化9】



【0016】(式中、R2、Aは前記と同様の意味を示し、Xは脱離基を示す。)で表される化合物を反応せしめ、式(4)

【0017】

【化10】



【0018】(式中、R11、R2、A、*及びnは前記と同じ意味を示す。)で表される化合物を生成し、R11がアミノ基の保護基である場合には、その保護基を脱離して、本発明の式(1)で表される2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体を製造すればよい。また必要に応じて、式(1)のR1が水素原子である化合物から式(1)のR1が低級アルキル基である化合物を得る場合には、後述のアルキル化試薬により低級アルキル基を導入する工程を付加してもよい。

【0019】R11におけるアミノ基の保護基としては、式(3)の化合物との反応に際して、R11の付いている

5

アミノ基が副反応しないように保護し、必要に応じて、目的とする製造物に余計な反応を生じない条件にて容易に脱離する基であればよく、これらの基は従来公知の文献を参考にすればよい(グリーン(Green)著、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective groups in organic synthesis)1981年 第7章、グリーン、ワッツ(Green, Wuts)著、プロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス(Protective groups in organic synthesis)第二版、1991年第7章等参照)。具体的に保護基を例示すると、例えば、*t*-ブトキシカルボニル基(Boc基)、ベンジルオキシカルボニル基(Cbz基)、9-フルオレニルオキシカルボニル基(Fmoc基)、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、アセチル基、ベンジル基などが挙げられる。

【0020】式(2)の化合物の調製は、後述の通りである。一方、式(3)の化合物における脱離基Xとは、式(2)の化合物と、式(3)の化合物とが反応して(4)の化合物となる反応に際し、反応の前後において式(3)の化合物より脱離する基を示し、通常は、塩素原子、臭素原子等や、対称酸無水物を構成する基等の反応性の高い脱離基や、場合によってはOH基であってもよく、その場合には、後記の酸活性化剤を併用することが通常好ましい。

【0021】式(3)の化合物は、公知の化合物であり、例えば、ベンゾイルクロリド、ベンゾイルブロミド、ベンゼンスルホニルクロリド、ベンゾイックアンヒドリド、*o*-メチルベンゾイルクロリド、*p*-ブチルベンゾイルクロリド、*o*-メトキシベンゾイルクロリド、*m*-メトキシベンゾイルクロリド、*p*-メトキシベンゾイルクロリド、*o*-クロロベンゾイルクロリド、*o*-ブロモベンゾイルクロリド、*o*-フルオロベンゾイルクロリド、*o*-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、*p*-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、*o*-ニトロベンゾイルクロリド、*m*-シアノベンゾイルクロリド、*p*-メトキシベンゼンスルホニルクロリド、*p*-クロロベンゼンスルホニルクロリド、*p*-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、*p*-ブロモベンゼンスルホニルクロリドなどが挙げられるが、例えば、東京化成社、アルドリッチ社等より市販されており、利用することが簡便である。

【0022】式(2)の化合物と式(3)の化合物との反応は、従来知られたアミド化の手法を用いて実施できる。典型的には、式(2)の化合物と式(3)の化合物とを不活性媒体中で反応させればよく、不活性媒体としては、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどが例として挙げられる。式(2)の化合物に対し式(3)の化合物を、通常0.1

6

～10当量、特に好ましくは1～2当量用いればよい。不活性媒体は、適宜の量を選択すればよいが、式(2)の化合物の5～100倍の用量が例示される。反応は、典型的には、室温付近で行うことができる。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常1時間から3日間で終了する。

【0023】式(2)の化合物と式(3)の化合物との反応において、塩基を存在せしめることがさらに好ましく、またその塩基が上記不活性媒体を兼ねていてもよい。その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基等が例示される。用いる塩基の量は、通常、式(3)の酸誘導体と当量もしくは1.5当量程度の少過剰量用いることが好ましい。

【0024】また式(3)の化合物のXがOHである場合には、式(2)の化合物との反応に際して、酸活性化剤を用いることが好ましく、その酸活性化剤としては、イソブチルクロロホルメートの他に、エチルクロロホルメート、メチルクロロホルメート、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、*N*-ヒドロキシスクシンイミド、*N*-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどが挙げられる。

【0025】例えば、酸活性化剤として、イソブチルクロロホルメート、エチルクロロホルメート、メチルクロロホルメートなどのクロロ蟻酸エステル類を用いる場合は、安息香酸、*p*-メトキシベンゾイックアシッドなどの活性化を必要とする酸である式(3)の化合物と、イソブチルクロロホルメート、エチルクロロホルメート、メチルクロロホルメートなどのクロロ蟻酸エステル類とを、通常、塩基の存在下、不活性媒体中で反応させることによって式(3)の化合物の活性化ができる。その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基が例示される。上記塩基は、不活性媒体を兼ねていてもよい。反応に用いる上記の酸活性化剤は、式(3)の化合物の1～5当量、特に好ましくは1～1.5当量用いて反応させる。反応に用いる塩基の量は、上記の酸活性化剤の1～2当量、特に好ましくは1～1.5当量用いる。不活性媒体は、前述と同様に、反応において不活性な媒体で有れば使用可能である。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、反応に用いる酸の5～100倍の用量が例示される。反応は、典型的には室温付近で行うことができるが、特に好ましくは、-25℃から5℃程度の低温下で行うのが良い。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常15分から2時間で完了する。酸活性化剤で活性化された酸誘導体は、反応系から取り出しても、取り出さなくてもよいが、通常取

り出さず、そのまま式(2)の化合物との反応に用いることができる。

【0026】斯くして式(4)の化合物が得られ、式(4)の化合物のR11がアミノ基の保護基である場合には、さらにその脱離が必要となる。式(4)の化合物は反応物中から精製しても精製しなくともよいが、例えばシリカゲルなどの担体を用いるカラムクロマトグラフィー等の公知の精製法により精製することが好ましい。その保護基の脱離は、保護基として選ばれた基により、公知の適当な手法を選択すればよく、例えば、保護基がtert-ブトキシカルボニル基(Boc基)等である場合には、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸などの酸に接触させることによって脱保護される。用いる酸の量は、通常1当量以上であればよいが、好ましくは、1~100当量の用量が例示される。このとき、酸を溶媒で希釈して用いることができる。希釈する溶媒として、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、水などを例としてあげることができる。反応は、典型的には、-25℃から40℃までの温度、特に好ましくは、0℃付近で行うことができる。反応の終了は、原料の消失をもって知るか、もしくは、目的物が多く生成したときに停止することができるが、通常1時間から24時間で終了する。

【0027】また保護基が、ベンジルオキシカルボニル基(Cbz基)、ベンジル基等である場合には、パラジウム黒、パラジウム-活性炭、酸化白金などの触媒存在下、水素ガスと接触させることによって脱保護される。このとき、用いる溶媒としてジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、水などを例としてあげることができる。反応は、典型的には、冷却条件乃至加熱条件下、特に好ましくは、室温付近で行うことができる。反応の終了は、原料の消失をもって知るか、もしくは、目的物が多く生成したときに停止することができるが、通常1時間から30間で終了する。

【0028】また保護基が、ベンジルオキシカルボニル基(Cbz基)等である場合には、臭化水素酸の酢酸溶液、もしくは、トリフルオロ酢酸溶液、または、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素等によって脱保護される。用いる酸の量は、通常1当量以上であるが、好ましくは、1~100当量の用量が例示される。このとき、酸を溶媒で希釈して用いることができる。希釈する溶媒として、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどを例としてあげることができる。また、反応中に生成するベンジルカチオンのスカベンジャーとしてアニソール、チオアニソールなどを反応液中に共存させることが好ましい。用いるスカベンジャーの量としては、通常1当量以上であるが、好ましくは、1~100当量の用量が例示される。反応は、典型的には、冷却条件乃至加熱条件下、特に好ましくは、0

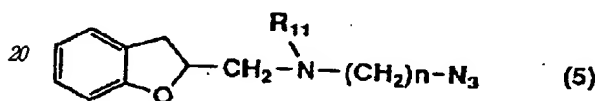
℃から室温付近で行うことができる。反応の終了は、原料の消失をもって知るか、もしくは、目的物が多く生成したときに停止することができるが、通常1時間から30間で終了する。

【0029】また保護基が、9-フルオレニルオキシカルボニル基(Fmoc基)、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、アセチル基等である場合には、モルフォリン等の有機塩基、水酸化ナトリウム等の無機塩基により脱保護される。斯くして式(1)のR1が水素原子である化合物が得られる。さらに、この化合物からR1が低級アルキル基である化合物を得る場合には、式(1)のR1が水素原子である化合物を、後述のアルキル化試薬により低級アルキル基を導入し、式(1)のR1が低級アルキル基である化合物となすこともできる。

【0030】一方、式(2)の化合物は、例えば、以下の方法により調製される。すなわち、式(5)

【0031】

【化11】

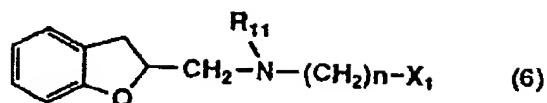


【0032】(式中、R11及びnは前記と同じ意味を示す。)で表される化合物を、還元することにより調製できる。すなわち、式(5)の化合物に対して触媒量、典型的には、式(5)の化合物の1重量%~20重量%、特に好ましくは、5重量%~10重量%のパラジウム-活性炭を用い、水素ガスを添加する。パラジウム-活性炭としては、市販のパラジウム-活性炭を用いることができるが、典型的には、5%パラジウム-活性炭または、10%パラジウム-活性炭を用いる。その他の方法として、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどを使用して還元することもできる。還元反応は、通常、不活性媒体中で行えばよく、不活性媒体としては、反応に不活性で有ればよく、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールまたは水等を用いることができる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(5)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、通常、冷却条件乃至加熱条件下で行えばよく、特に好ましくは、室温付近でおこなうことができる。反応時間は、原料の消失をもって反応の終了を知ることができるが、通常30分間から3日間までに終了する。式(5)の化合物のR11において、アミノ基の保護基の種類によっては、上記の還元の際にその脱離反応が起こるので、脱離反応を起こさない保護基を選択するかまたは再度保護基を導入すればよい。

【0033】さらに、式(5)の化合物は、例えば、式(6)

【0034】

【化12】



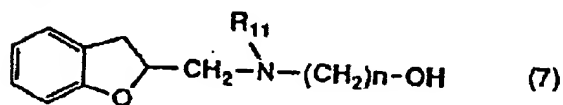
【0035】(式中R₁₁及びnは前記と同じ意味を示し、X₁は脱離基を示す。)で表される化合物と、アジド化試薬と反応させることによって得られる。脱離基X₁とは、アジド化試薬との間でアジド基に置換される基を意味し、例えば、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子または、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などが例示される。

【0036】アジド化試薬は、アジ化ナトリウム、アジ化リチウムなどが例示される。アジド化試薬は、式(6)の化合物に対して、1~10当量、とくに好ましくは、1~3当量用いればよい。反応は、通常、不活性媒体中で行えばよく、不活性媒体としては、反応に不活性で有ればよく、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレンなどがあげられるが、ジメチルホルムアミドが、良い結果を与える。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(6)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、通常、冷却条件乃至加熱条件下で行えばよく、特に好ましくは、加熱条件下で行うとよい。反応時間は、原料の消失をもって反応の終了を知ることができるが、通常1時間から24時間までに完了する。

【0037】式(6)のX₁がメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等である場合は、例えば、式(7)

【0038】

【化13】



【0039】(式中、R₁₁及びnは前記と同じ。)で表される化合物と、p-トルエンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニクアンヒドリド、メタンスルホニルクロリドなどのスルホニル化試薬と反応させることによって得られる。これらのスルホニル化試薬は、式(7)の化合物に対して、1~10当量、とくに好ましくは、1~1.5当量用いればよい。反応においては、塩基を存在せしめることが好ましく、その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基等が例示される。用いる塩基の量は、スルホニル化試薬と当量もしくは

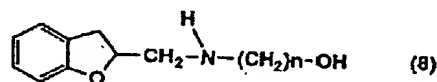
は1.5当量までの少過剰量用いることが好ましい。反応は、通常、不活性媒体中に行えばよく、不活性媒体としては、反応に不活性で有れば使用可能である。すなわち、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどを例としてあげることができる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(7)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、通常-25℃から40℃、特に好ましくは、室温付近で行うことができる。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常1時間から24時間で完了する。

【0040】また、式(6)のX₁が塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子である場合は、式(7)の化合物と、ハロゲン含有化合物を、トリフェニールホスフィンなどのホスフィン化合物及びジエチルアゾジカルボキシレートなどのアゾ化合物存在下に反応させることによって得られる。ハロゲン含有化合物としては、四塩化炭素または四臭化炭素等が例示される。ハロゲン含有化合物の量は、式(7)の化合物に対して、1当量以上用いればよいが、通常10当量以上であってもよい。トリフェニールホスフィンなどのホスフィン化合物及びジエチルアゾジカルボキシレートなどのアゾ化合物は、式(7)の化合物に対して、1~10当量、とくに好ましくは、1~3当量用いればよい。反応は、通常、不活性媒体中に行ってもよく、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどが例示される。また不活性媒体の代わりに、ハロゲン含有化合物を用いても好ましい。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(7)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、通常、冷却条件乃至加熱条件下で行えばよく、特に好ましくは、室温付近でおこなうことができる。反応時間は、原料の消失をもって反応の終了を知ることができるが、通常30分から1日間までに完了する。

【0041】式(7)の化合物は、従来知られた手法を用いて得ることができる。例えば、式(7)のR₁₁が低級アルキル基である場合、式(8)

【0042】

【化14】



【0043】(式中、nは前記と同じ意味を示す。)で表される化合物を、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、臭化メチルなどのアルキル化試薬により低級アルキル基を導入することによって得られる。これらのアルキル化試薬は、式(8)の化合物に対して、1~10当量、とくに好ましくは、1~3当量用いればよい。反応においては、塩基を存在せ

しめることが好ましく、その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基等が挙げられる。反応は、通常、不活性媒体中で行ってもよく、例えば、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどを例としてあげることができる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(8)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、典型的には、-25℃から40℃、特に好ましくは、室温付近で行うことができる。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常1時間から3日間で終了する。

【0044】式(7)のR11が低級アルキル基である場合に、式(7)の化合物を得る他の方法としては、例えば、前述の化合物を、ホルムアルデヒド水溶液、ホルムアルデヒドのアルコール溶液、アセトアルデヒド等のアルデヒド試薬と反応させ、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤により、還元的にアルキル化することによって得られる。反応に用いるアルデヒド試薬の量は、式(8)の化合物に対して、1~10当量、とくに好ましくは、1~3当量用いればよい。反応に用いる還元剤の量は、式(8)の化合物に対して、1~10当量、とくに好ましくは、1~3当量用いればよい。反応は、通常、不活性媒体中に行い、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどを例としてあげることができる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(8)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、典型的には、-25℃から40℃、特に好ましくは、室温付近で行うことができる。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常1時間から3日間で完了する。

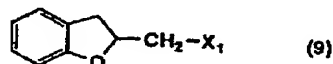
【0045】また、式(7)のR11がアミノ基の保護基である場合、式(8)の化合物を、ジ-tert-ブチルジカーボネート(Boc₂O)、ベンジルオキシカルボニルクロリド(Cbz-Cl)、9-フルオレニルメチルクロロホルメート(Fmoc-Cl)などの保護試薬と反応させることによって得られる。これらの保護試薬は、式(8)の化合物に対して、1~10当量、とくに好ましくは、1~3当量用いればよい。反応においては、塩基を存在せしめることが好ましく、その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基存在下反応させることによって実施される。反応は、通常、不活性媒体中に行ってもよく、例えば、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどを例としてあげることができる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(8)の化合物の5~100倍の用量

が例示される。反応は、典型的には、-25℃から40℃、特に好ましくは、室温付近で行うことができる。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常1時間から24時間で完了する。

【0046】式(8)の化合物は、従来知られた手法を用いて得ることができる。例えば、式(9)

【0047】

【化15】



【0048】(式中、X1は前記と同じ意味を示す。)からなる化合物を、2-アミノエタノール、3-アミノ-1-プロパノール、4-アミノ-1-ブタノール、5-アミノ-1-ペンタノール、6-アミノ-1-ヘキサノールなどのアミノアルコールと反応させ、式(8)の化合物を得る。反応に用いるアミノアルコールは、式(9)の化合物に対して、通常1当量以上あればよく、とくに好ましくは、3~5当量用いればよい。反応は、通常、不活性媒体中に行ってもよい。反応においては、塩基を存在せしめることが好ましく、その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基存在下反応させることによって実施される。上記塩基は、不活性媒体を兼ねていてもよい。塩基または不活性媒体の代わりに、上記アミノアルコールを用いてもよい。

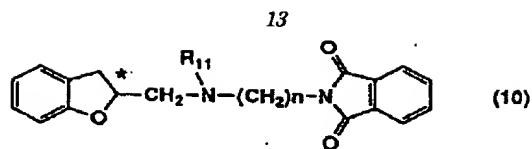
【0049】不活性媒体としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、アセトニトリルなどが例として挙げられる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(9)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、典型的には、冷却条件乃至加熱条件下で行えばよく、特に好ましくは、加熱条件下で行うとよい。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常3時間から2日間で完了する。

【0050】このような式(9)の化合物を得るための方法は、薬学雑誌88(5)、503-512(1968)または特開平3-188077号に記載されている。これらの方法に準じて、式(9)の化合物は、市販の2-アリルフェノールから合成することが出来る。

【0051】式(2)の化合物を得る他の方法としては、例えば、以下の方法がある。すなわち、式(10)

【0052】

【化16】

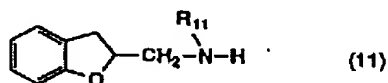


【0053】(式中、*、n、R11は前記と同じ意味を示す。)からなる化合物を、ヒドラジン試薬と反応させ、フタルイミド基を除去することにより得られる。すなわち、式(10)の化合物に対して、1~10当量、とくに好ましくは、1~3当量の無水ヒドラジン、10%包水ヒドラジン、80%ヒドラジン水などのヒドラジン試薬と反応させる。反応は、通常、不活性媒体中で行えばよく、不活性媒体としては、反応に不活性で有ればよく、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールまたは水等を用いることができる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(10)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、通常、冷却条件乃至加熱条件下で行えばよく、特に好ましくは、室温付近でおこなうことができる。反応時間は、原料の消失をもって反応の終了を知ることができるが、通常30分間から3日間までに終了する。

【0054】式(10)の化合物は、例えば、式(1)

【0055】

【化17】



【0056】(式中R11は前記と同じ意味を示す。)で表される化合物と、N-(2-プロモエチル)フタルイミド、N-(3-プロモプロピル)フタルイミド、N-(4-プロモブチル)フタルイミド等のイミド試薬と反応させることによって得られる。反応に用いるイミド試薬は、従来知られた手法を用いて得ることもできるが、例えば、東京化成社、アルドリッチ社等より市販されており、利用することが簡便である。反応に用いるイミド試薬は、式(11)の化合物に対して、通常1当量以上あればよく、とくに好ましくは、1~5当量用いればよい。反応は、通常、不活性媒体中で行い、不活性媒体としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、アセトニトリルなどが例として挙げられる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(11)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、典型的には、冷却条件乃至加熱条件下で行えばよく、特に好ましくは、加熱条件下で行うとよい。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常3時間から2日間で完了する。反応において

は、塩基を存在せしめることが好ましく、その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基存在下反応させることによって実施される。上記塩基は、不活性媒体を兼ねていてもよい。

【0057】式(11)の化合物は、例えば、前述の式(9)で表される化合物と、ベンジルアミン、4-メトキシベンジルアミン、3,4-ジメトキシベンジルアミン、ジフェニルメチルアミン、トリフェニルメチルアミン等のアミンと反応させることによって得られる。反応に用いるアミンは、従来知られた手法を用いて得ることもできるが、例えば、東京化成社、アルドリッチ社等より市販されており、利用することが簡便である。反応に用いるアミンは、式(9)の化合物に対して、通常1当量以上あればよく、とくに好ましくは、1~5当量用いればよい。反応は、通常、不活性媒体中で行い、不活性媒体としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、アセトニトリルなどが例として挙げられる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(9)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、典型的には、冷却条件乃至加熱条件下で行えばよく、特に好ましくは、加熱条件下で行うとよい。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常3時間から2日間で完了する。反応においては、塩基を存在せしめることが好ましく、その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基存在下反応させることによって実施される。上記塩基は、不活性媒体を兼ねていてもよい。塩基または不活性媒体の代わりに、上記アミンを用いてもよい。

【0058】以上のようにして式(2)の化合物を導くことができる。

【0059】上記反応により得られる本発明の式(1)の化合物は、反応物中から精製してもまた、精製しなくともよいが、例えばシリカゲルなどの担体を用いるカラムクロマトグラフィー等の公知の精製法により精製することが好ましい。本発明の式(1)の化合物は、酸付加塩となすことができる。そのような塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸、または、酢酸、プロピオン酸、パラトルエンスルホン酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、リンゴ酸などの有機酸との酸付加塩をあげることができる。また、式(1)におけるR2の種類によっては、ナトリウム塩、カリウム塩等の塩となすこともできる。

【0060】これらの塩を式(1)の化合物から得るには、遊離塩基から塩を得る公知の方法によって製造する

ことができる。例えば、本発明の式(1)の化合物に1当量以上の塩酸/メタノール溶液を加えて塩酸塩を析出させ、これを回収すればよい。塩が析出しがたい場合には、これにジエチルエーテルなどの媒体を加えて析出させてもよい。

【0061】式(1)の化合物は、不斉炭素を有しており、ラセミ体もしくは、光学活性体として存在する。式

(1)の化合物は、これらラセミ体もしくは、光学活性体を包括する意図がある。特定の光学活性体は、従来知られたとおりに、キラル静止相でのクロマトグラフィーや、キラル塩形成とその後の選択的結晶化による分離を経由する分割、または立体選択的エステラーゼを使用する酵素的加水分解のような手法によって分離、回収できる。また、光学活性な出発原料から誘導することもできる。

【0062】斯くして得られた本発明の新規な2、3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩は、5-HT_{1A}レセプターに作用し、もって、セロトニン神経系関連疾患治療剤となすことができる。本発明でセロトニン神経系関連疾患とは、セロトニンが関与する神経系の疾患を意味し、具体的には、不安、うつ、摂食障害、高血圧、嘔吐(動揺病、宇宙酔い、めまい、薬物誘発嘔吐等を含む)等が挙げられる。

【0063】このようなセロトニン神経系関連疾患治療剤を調製するには、式(1)の化合物または、それらの塩と薬学的に許容される医薬担体とを組み合わせ、公知方法により経口もしくは非経口投与用に製剤化すればよい。上記製剤化のための剤型としては、注射剤、点滴剤、錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤等が挙げられるが、その製造のためには、これらの製剤に応じた薬学的に許容される各種医薬担体などを用いることができる。

【0064】例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤などの経口剤の調製にあたっては、澱粉、乳糖、白糖、マンニト、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類などの賦形剤、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなどの崩壊剤、ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80などの界面活性剤、タルク、ロウ、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなどの滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤を用いることができる。また、本発明の薬剤は、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても使用することができる。

【0065】非経口剤を調製するには、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射

用植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどを用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張剤、無痛化剤などを加えてもよい。本発明のセロトニン神経系関連疾患治療剤は、経口もしくは非経口により投与することができるが、非経口投与としては、筋肉内注射、静脈内注射等による投与や経皮、経鼻、経膈等の投与が例示される。

【0066】本発明のセロトニン神経系関連疾患治療剤の投与量は、投与経路、被投与者の年齢、体重、症状などによって異なるが、一般には成人1日あたり、式(1)の化合物として、0.001~100mg/kg程度とすればよい。

【0067】

【作用】次に本発明化合物について、その薬理作用を検討した結果を示す。

1. セロトニン1A受容体に対する親和性

—実験方法—

(A) ラット海馬膜画分の調製

SD系雄性ラット(7週令、チャールス・リバー)を断頭後、すばやく脳を取り出し、これに氷冷下50mMトリス・塩酸緩衝液(pH7.4)を加えて懸濁し、ホモジネートした。このホモジネートを遠心分離(4800×g、15分)し、その沈渣を上記緩衝液で再懸濁した。内在性のセロトニンを分解するために、この懸濁液を30℃で20分間保温した後、遠心分離(4800×g、15分)し、その沈渣を海馬膜画分とした。

(B) 3H-8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリン(3H-8-OH-DPAT)結合能の測定方法

上記で調製したラット海馬膜画分(約0.1~0.2mg蛋白質量)と3H-8-OH-DPAT(ニューイングランド・ニュークレア社、NEN)(最終濃度0.5nM)及びパージリン(pargyline、シグマ社製)(最終濃度0.01mM)を30℃で30分間反応させた後、反応液をワットマンGF/Cフィルターで吸引濾過することにより反応を停止させ、フィルターに吸着した放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定し、得られた測定値を総結合量(TB)とした。上記組成にセロトニン(最終濃度0.01mM)を加えて同様に反応させたものの測定値を非特異的結合量(NB)とした。セロトニンの代わりに適宜の濃度の各化合物の検体を加えて反応させ、測定値(DTB)を得た。

(C) Ki値計算法

ある一定濃度における検体の結合阻害率を次の計算式で算出した。

【0068】

【数1】

$$\text{結合阻害率 (\%)} = 100 - \frac{\text{DTB} - \text{NB}}{\text{TB} - \text{NB}} \times 100$$

【0069】各検体毎に適宜の濃度（高濃度から低濃度まで）における結合阻害率を求め、横軸に濃度の対数値、縦軸に結合阻害率をプロットし、非線形最小2乗法にて曲線を引き、各検体のIC₅₀値（50%結合する濃度）を求めた。K_i値は次の計算式で算出した。

【0070】

【数2】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L] / K_d}$$

【0071】 [L] ; 実験に用いた放射性リガンド濃度 (0.2 nM)

K_d ; 放射性リガンドの受容体に対する親和性を表す濃度 (0.7174 nM)

IC₅₀ ; 受容体と放射性リガンドとの結合を50%阻害する薬物濃度

なお、検体とする各化合物は、あらかじめ塩酸塩としたものを用いた。

—実験結果—

【0072】

【表1】

実施例番号	5-HT1A K _i (nM)
1	2.9
2	11
4	1.2
5	12
7	4.3
9	8.2
10	3.0
11	2.6
13	5.3
15	11
18	1.3
19	3.7
20	1.6
21	2.0
23	12
24	11
25	3.1
29	5.4

【0073】 2. 動物実験（抗嘔吐作用評価）

—実験方法—

実験動物としてスunksを使用した。スunksはトガリネズミ科の小動物であり、動揺病や嘔吐を起こす動物として知られている（生体の科学、42、538（1990））。スunksは単純な加速度刺激を加えると、人での乗物酔いに相当する症状（動揺病）を呈し、最終的に嘔吐を引き起こす。また、シスプラチンなどの薬物を投与すると嘔吐を引き起こすことも知られている。

【0074】 スunksに、被検体化合物を腹腔内投与し、その30分後に振幅4 cm、頻度1 Hzの加速度刺激を与え、嘔吐の発現有無を観察した。

—実験結果—

【0075】

【表2】

実施例番号	投与量 (mg/kg)	嘔吐するまでの時間 (最高10分まで)	例数
生理食塩水		55秒	4
1	1	10分	4
2	3	6分 4秒	4
4	3	10分	4
5	3	3分 9秒	4
7	3	7分 15秒	4
9	3	8分 5秒	4
10	3	9分 43秒	4
11	3	10分	4
18	1	9分 2秒	4
22	3	7分 6秒	4
24	3	10分	4
25	3	7分 35秒	4

【0076】従って、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤、薬物誘発嘔吐抑制剤などとしても有用である。

【0077】3. アドレナリン α 1受容体に対する親和性

—実験方法—

(A) ラットアドレナリン α 1受容体の膜標品の調製
SD系雄性ラット(7週令、チャールス・リバー)を断頭後、すばやく脳を取り出し、これに氷冷下50mMで大腦皮質を分離した。摘出した大腦皮質は、-80℃で1昼夜以上凍結した。凍結したこの組織を氷冷下でゆっくりと解凍し、50mMトリス・塩酸緩衝液(pH7.4)を加えて懸濁し、ホモジネートした。このホモジネートを遠心分離(48000×g、15分)し、その沈渣を上記緩衝液で2回洗浄し、得られた沈渣を上記緩衝液で再懸濁して、アドレナリン α 1受容体の膜標品とした。

(B) 3H-ブラゾシン結合能の測定方法

上記で調製したラットアドレナリン α 1受容体の膜標品*

$$\text{結合阻害率(\%)} = 100 - \frac{\text{DTB} - \text{NB}}{\text{TB} - \text{NB}} \times 100$$

【0079】各検体毎に適宜の濃度(高濃度から低濃度まで)における結合阻害率を求め、横軸に濃度の対数値、縦軸に結合阻害率をプロットし、非線形最小2乗法にて曲線を引き、各検体のIC50値(50%結合する濃度)を求めた。Ki値は次の計算式で算出した。

【0080】

【数4】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L]/K_d}$$

20*と3H-ブラゾシン(ニューイングランド・ニュークリア社、NEN)(最終濃度0.2nM)及びアスコルビン酸(最終濃度0.005%)とを全量1mlとし25℃で30分間反応させた。反応液をワットマンGF/Cフィルターで吸引濾過し、濾紙を50mMトリス・塩酸緩衝液(pH7.4)4mlで3回洗浄し、バイアル瓶に移し、シンチレーターを加えて放射能を測定して、得られた測定値を総結合量(TB)とした。上記組成にさらにブラゾシン(最終濃度100nM)を加えて同様に反応させたものの測定値を非特異的結合量(NB)とした。ブラゾシンの代わりに適宜の濃度の各化合物の検体を加えて反応させ、測定値(DTB)を得た。

(C) Ki値計算法

ある一定濃度における検体の結合阻害率を次の計算式で算出した。

【0078】

【数3】

$$\text{DTB} - \text{NB} \\ \text{TB} - \text{NB} \times 100$$

【0081】[L]; 実験に用いた放射性リガンド濃度(0.2nM)

Kd; 放射性リガンドの受容体に対する親和性を表す濃度(0.133nM)

IC50; 受容体と放射性リガンドとの結合を50%阻害する薬物濃度

なお、検体とする各化合物は、あらかじめ塩酸塩としたものを用いた。

—実験結果—

50 【0082】